

## UREA DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

Publication number: JP7118229

Publication date: 1995-05-09

Inventor: ITO YOSHIKUNI; ONE KAZUHIKO; TANAKA HIROKAZU

Applicant: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO

Classification:

- international: **C12N9/99; A61K31/40; A61P3/06; A61P9/10; A61P43/00; C07D207/335; A61K31/40; C12N9/99; C12N9/99; A61K31/40; A61P3/00; A61P9/00; A61P43/00; C07D207/00; A61K31/40; C12N9/99; (IPC1-7): A61K31/40; C12N9/99; C07D207/335**

- European:

Application number: JP19930284471 19931019

Priority number(s): JP19930284471 19931019

Report a data error here

### Abstract of JP7118229

**PURPOSE:** To obtain a new urea derivative, having inhibiting activities against cholesterol acyltransferases and useful for hypercholesterolemia, hyperlipemia or atherosclerosis.

**CONSTITUTION:** This urea derivative is expressed by formula I (R<1> is an aryl which may be substituted with a halogen, nitro, amino, an alkyl, an alkylamino, etc.; R<2> is H, an alkyl, a cycloalkyl, etc.; R<3> is an aryl which may be substituted with a halogen, carboxy, etc.; R<4> is H, a halogen, an alkyl or an aryl; A is single bond or a lower alkylene) or a salt thereof, e.g. N-benzyl-N-[1-(4-chlorophenyl)pyrrol-2-ylmethyl]-N'-(2,4,6-trifluorophenyl)urea. The compound expressed by formula I or salt thereof is obtained by reacting, e.g. a compound expressed by formula II with a compound expressed by formula III.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-118229

(43)公開日 平成7年(1995)5月9日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 207/335				
// A 6 1 K 31/40	ABX	9454-4C		
	ADN	9454-4C		
	AED	9454-4C		
C 1 2 N 9/99				
審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 18 頁)				

(21)出願番号 特願平5-284471

(22)出願日 平成5年(1993)10月19日

(71)出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72)発明者 伊藤 義邦

茨城県つくば市吾妻4-16-4 プレヴュ  
ー吾妻 305

(72)発明者 大根 和彦

茨城県つくば市松代2-25-10

(72)発明者 田中 洋和

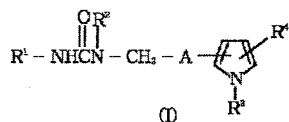
兵庫県宝塚市花屋敷荘園3-10-21

(74)代理人 弁理士 ▲吉▼川 俊雄

(54)【発明の名称】 尿素誘導体およびその製造法

(57)【要約】

【構成】一般式：



〔式中、 $R^1$ はハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキル、低級アルキルアミノ、低級アルコキシもしくはアシルアミノで置換されていてもよいアリール、 $R^2$ は水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもってもよいアリールで置換された低級アルキル； $R^3$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、および低級アルキルアミノからなる群より選ばれた置換基をもってもよいアリール、 $R^4$ は水素、ハロゲン、低級アルキル、またはアリール、 $A$ は単結合または低級アルキレン、をそれぞれ

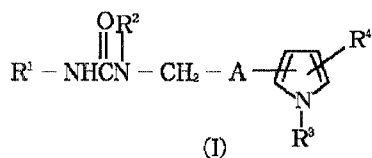
意味する〕で表される化合物およびその塩。

【効果】 上記化合物を有効成分とする医薬品は高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症の予防および／または治療に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：



【式中、 $\text{R}^1$ はハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキル、低級アルキルアミノ、低級アルコキシもしくはアシルアミノで置換されていてもよいアリール、 $\text{R}^2$ は水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリールで置換された低級アルキル； $\text{R}^3$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、および低級アルキルアミノからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリール、 $\text{R}^4$ は水素、ハロゲン、低級アルキル、またはアリール、 $\text{A}$ は単結合または低級アルキレン、をそれぞれ意味する】で表される化合物およびその塩。

【請求項2】  $\text{R}^1$ がハロゲンもしくは低級アルキルで置換されていてもよいアリール、 $\text{R}^2$ が水素；アルキル；シクロアルキル；またはアリールで置換された低級アルキルである請求項1に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規な尿素誘導体およびその塩に関する。より詳しくは、アシル-COA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以下ACATと称する）阻害活性を有する新規尿素誘導体およびその塩、その製造法、およびそれらを有効成分として含有する高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患の予防および/または治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】尿素誘導体のあるものは、たとえば米国特許4,473,579号、同4,623,662号、欧州特許出願公開0354994号、同0399422号、国際特許出願公開WO91/13871号に記載されているように、ACAT阻害剤として既に知られている。

【0003】

【発明の目的】本発明の一つの目的は、ACAT阻害活性を有する新規かつ有用な尿素誘導体およびその塩を提供することである。本発明の他の目的は、前記尿素誘導

2

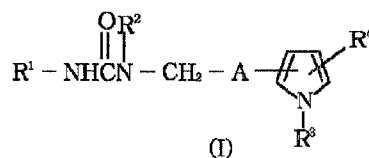
体およびその塩の製造法を提供することである。本発明のさらに他の目的は、前記尿素誘導体および医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患の予防および/または治療剤を提供することである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】高い血中コレステロール値および血中脂質値は、アテローム性動脈硬化症の発症を引き起こす条件となる。ACATの触媒作用によるコレステロールのエステル化を阻害すると、コレステロールの腸管吸収が抑制され、また動脈壁内膜におけるコレステロール・エステルの細胞内蓄積を減少させることはよく知られる。従って、ACAT阻害薬は、高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患、たとえば心不全（たとえば狭心症、心筋梗塞など）、脳血管障害（たとえば脳梗塞、脳卒中など）、動脈瘤、末梢血管障害、黄色腫、経皮経管冠動脈形成術後の再発狭窄症などの予防および/または治療に有用である。

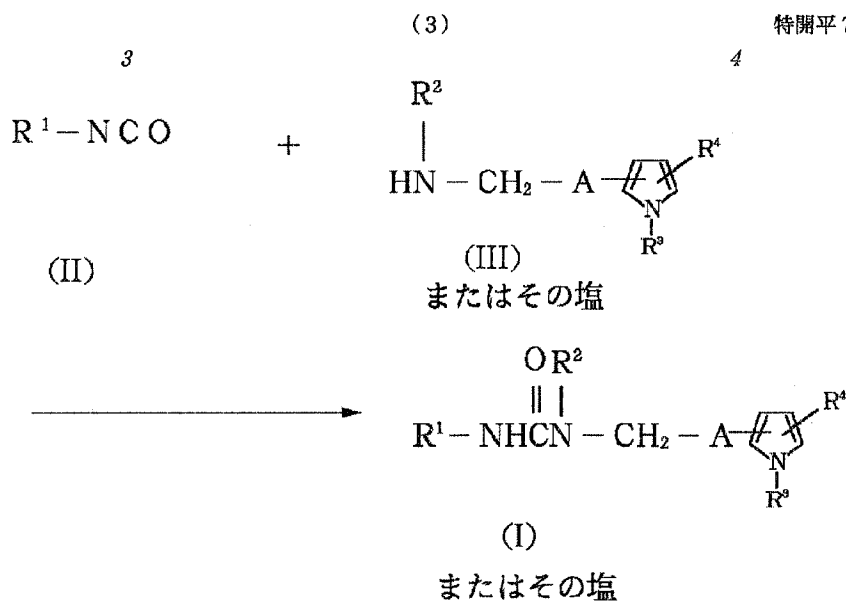
【0005】

【発明の構成】本発明の目的化合物である尿素誘導体は新規であり、下記一般式（I）：

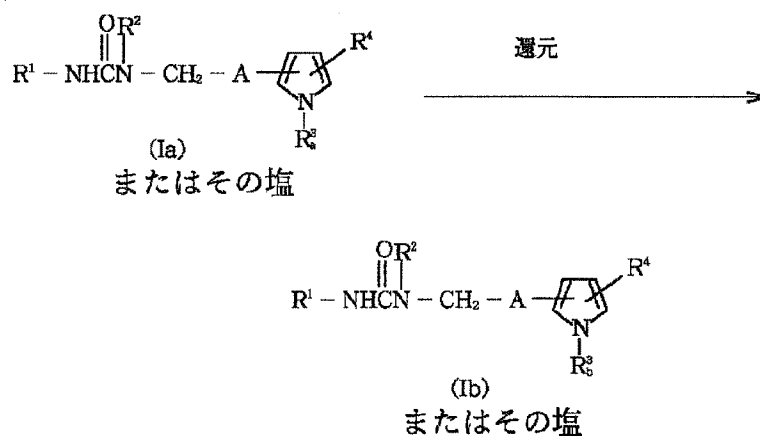


【式中、 $\text{R}^1$ はハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキル、低級アルキルアミノ、低級アルコキシもしくはアシルアミノで置換されていてもよいアリール、 $\text{R}^2$ は水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基もしくはハロゲン、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリールで置換された低級アルキル； $\text{R}^3$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、および低級アルキルアミノからなる群より選ばれた置換基をもっていてもよいアリール、 $\text{R}^4$ は水素、ハロゲン、低級アルキル、またはアリール、 $\text{A}$ は単結合または低級アルキレン、をそれぞれ意味する】で表される化合物およびその塩である。目的化合物（I）またはその塩は、下記の反応式で示される方法によって製造することができる。

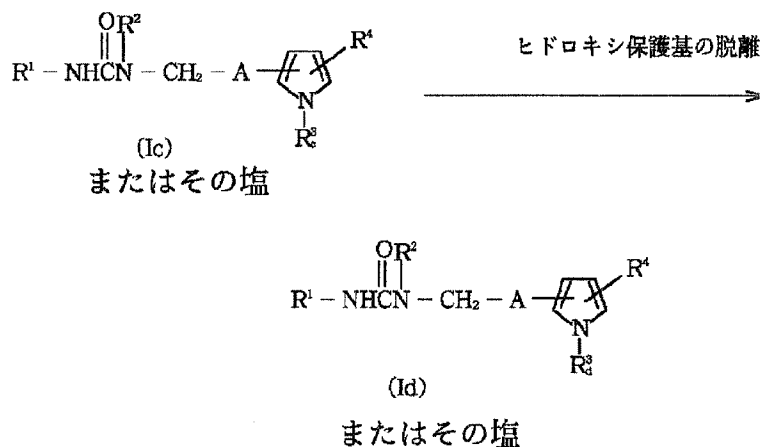
【0006】製造法1



## 【0007】製造法2



## 【0008】製造法3



〔上記各式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{A}$ はそれぞれ前記定義の通りであり、 $\text{R}^3$ はニトロで置換されたアリール、 $\text{R}^3$ はアミノで置換されたアリール、 $\text{R}^3$ は保護されたヒドロキシで置換されたアリール、 $\text{R}^3$ はヒドロキ

シで置換されたアリール、をそれぞれ示す〕。

【0009】本明細書の前記および後記の記載において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

5

【0010】「低級」とは、特記しない限り、炭素原子数1ないし6を意味する。

【0011】「アルキル」には低級アルキルおよび高級アルキルが含まれる。シクロアルキル」には、シクロ（低級）アルキルおよびシクロ（高級）アルキルが含まれる。

【0012】「シクロ（低級）アルキル」における低級部分とは、炭素原子数3ないし6を意味する。

【0013】「シクロ（低級）アルケニル」における低級部分とは、炭素原子数3ないし6を意味する。

【0014】「低級アルキル」ならびに「低級アルキルアミノ」および「アル（低級）アルキル」における低級アルキル部分の好適な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等の直鎖または分岐アルキルを挙げることができ、なかでも好ましいものはメチル、エチル、プロピル、ペンチルまたはイソプロピルである。

【0015】好適な「シクロ（低級）アルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを挙げることができる。好適な「シクロ（低級）アルケニル」としては、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルを挙げることができる。

【0016】「高級」とは、特記しない限り、炭素原子数7ないし20を意味する。好適な「高級アルキル」としては、ヘプチル、オクチル、ノニ、。デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、メチルヘプチル、メチルオクチル、メチルノニル、メチルデシル、エチルヘプチル、エチルオクチル、エチルノニル、エチルデシルなどの直鎖または分岐アルキルを挙げることができ、なかでも好ましいのは、炭素原子数7ないし10個を持つものであり、最も好ましいのはヘプチルである。

【0017】好適な「シクロ（高級）アルキル」としては、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロトリデシル、シクロテトラデシル、シクロペンタデシル、シクロヘキサデシル、シクロヘプタデシル、シクロオクタデシル、シクロノナデシル、シクロエイコシルを挙げることができ、なかでも好ましいのは炭素原子7ないし10個を有するものである。

【0018】好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの直鎖または分岐アルコキシを挙げることができる。なかでも好ましいのはメトキシである。

【0019】好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩

6

素、およびヨウ素を挙げることができ、なかでも好ましいのは、フッ素または塩素である。

【0020】好適な「アリール」としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、ハロゲンもしくは低級アルキルで置換されたフェニル（例えばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジイソプロピルフェニル等）、等を挙げることができ、なかでも好ましいのは、フェニル、ハロゲンまたは低級アルキルで置換されたフェニルである。

10 【0021】好適な「低級アルキルアミノ」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノまたはジ（低級アルキル）アミノを挙げることができ、なかでも好ましいものはジメチルアミノである。好適な「アル（低級）アルキル」としては、フェニル（低級）アルキル（たとえばベンジル、フエネチル、フェニルプロピルなど）、ベンズヒドリル、トリチル、トリルメチル、キシリルメチル、メシチルメチル、クメニルメチルなどを挙げることができ、なかでも好ましいのはフェニル（低級）アルキルであり、最も好ましいのはベンジルである。

20 【0022】好適「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、エチルエチレンなどの直鎖または分岐アルキレンを挙げることができる。R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>におけるアリール基は、前記置換基1ないし5個で置換されていてもよく、好ましい置換基の数は1、2または3個である。R<sup>2</sup>におけるアルキルの置換基としてのアリール基は、前記置換基1ないし5個で置換されていてもよく、好ましい置換基の数は1、2または3個である。

30 【0023】好適な「ハロゲンで置換されたアリール」としては、クロロフェニル、フルオロフェニル、プロモフェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、トリクロロフェニル又はトリフルオロフェニルを挙げることができる。

【0024】好適な「複素環基」としては、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環または多環式複素環基を挙げることができる。

40 【0025】上記の如く定義した「複素環基」の好ましい例としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5ないし6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリジンN-オキシド、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラジニル、テトラゾリルなど；窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5ないし6員の飽和複素単環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニルなど；窒素原子1ないし5個を有す

7

る不飽和縮合複素環基、たとえば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；

【0026】酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員の飽和複素単環基、たとえばモルホリノ、シドノニルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンザオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど。

【0027】硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和3ないし8員の不飽和複素単環基、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルなど；酸素原子1個を有する3ないし8員の不飽和複素単環基、たとえばフリルなど；酸素原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾフラニルなど；などを挙げることができる。

【0028】複素環基として好ましいものは、ピリジルまたはフリルである。

【0029】「アシルアミノ」における好適なアシル部分としては、カルボキシ；エステル化されたカルボキシ；低級アルキル、シクロ（低級）アルキル、アリールおよびヒドロキシからなる群より選ばれる置換基で置換されていてもよいカルバモイル；低級アルカノイル；複素環カルボニル；低級アルキルスルホニル；などを挙げることができる。

【0030】エステル化されたカルボキシとしては、置換または非置換低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ヘキシロキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなど）、置換または非置換アリールオキシカルボニル（例えばフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、2-ナフチロキシカルボニルなど）、置換または非置換アル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げることができる。

【0031】低級アルカノイルとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、などが挙げられ、なかでも好ましいのはアセチルである。

【0032】「複素環カルボニル」における複素環部分としては、「複素環基」で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0033】低級アルキルスルホニルとしては、メチル

8

スルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどが挙げられ、なかでも好ましいものはメチルスルホニルである。好適な「アシルアミノ」としては、低級アルカノイルアミノおよび低級アルキルスルホニルアミノを挙げることができ、なかでも好ましいのはアセチルアミノまたはメチルスルホニルアミノである。好適な「保護されたカルボキシ」としては、上記したエステル化されたカルボキシ等が挙げられる。

【0034】好適な「保護されたヒドロキシ」としては、上記した低級アルキル、上記した「アル（低級）アルキル」などによって保護されたヒドロキシが挙げられる。好ましい化合物（I）としては、 $R^1$ がハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキル、低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノもしくは低級アルキルスルホニルアミノで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニル、ハロゲンまたは低級アルキルで置換されたフェニル）、 $R^2$ が水素；アルキル；シクロアルキル；またはシクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルケニル、複素環基（より好ましくはピリジルまたはフリル）もしくはハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニル、ハロゲンまたは低級アルキルで置換されたフェニル）で置換された低級アルキル、 $R^3$ がハロゲン、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、および低級アルキルアミノからなる群より選ばれた置換基をもっているもよいアリール、 $R^4$ が水素、ハロゲン、低級アルキル、またはアリール（より好ましくはフェニル）、Aが単結合または低級アルキレンであるもの；または $R^1$ がハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール（より好ましくはフェニル、ハロゲンまたは低級アルキルで置換されたフェニル）、 $R^2$ がアルキル、シクロアルキルまたはアル（低級）アルキル（より好ましくはフェニル（低級）アルキル）、 $R^3$ がハロゲン、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、および低級アルキルアミノからなる群より選ばれた置換基をもっているもよいアリール、 $R^4$ が水素、ハロゲン、低級アルキル、またはアリール（より好ましくはフェニル）、Aが単結合または低級アルキレンであるものを挙げることができる。

【0035】より好ましい化合物（I）としては、 $R^1$ がハロゲンまたは低級アルキルで置換されたアリール（より好ましくはフェニル）、 $R^2$ がアルキル、シクロアルキルまたはアル（低級）アルキル（より好ましくはフェニル（低級）アルキル）、 $R^3$ がハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換または非置換アル（低級）

9

アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、アミノ、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、および低級アルキルアミノからなる群より選ばれた置換基をもっている。R<sup>4</sup>が水素、ハロゲン、Aが単結合または低級アルキレンであるものを挙げることができる。

【0036】目的化合物(I)の医薬として許容される塩の好適な例としては、慣用の無毒性の塩、たとえば無機酸付加塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)、有機酸付加塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等)、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)などを挙げることができる。

【0037】目的化合物(I)の製造法を以下に詳細に述べる。

#### 製造法1

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(II)を化合物(III)またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(III)の好適な塩としては、酸付加塩、たとえば無機酸付加塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)、有機酸付加塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等)、無機塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)などを挙げることができる。

【0038】反応は、通常、ジオキサン、クロロホルム、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行なわれる。

【0039】反応は、アルカリ金属重炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの無機もしくは有機塩基の存在下で行なうこともできる。反応温度は特に限定されず、冷却下または室温で反応を行なうことが好ましい。

#### 【0040】製造法2

目的化合物(Ib)またはその塩は、化合物(Ia)またはその塩を還元剤に付すことによって製造することができる。化合物(Ia)および化合物(Ib)の好適な塩としては化合物(I)で例示したものと同一ものを挙げることができる。

【0041】本還元は化学的還元および接触還元を含む常法によって行われる。化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せである。

10

【0042】接触還元を使用される好適な触媒は、例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものである。

【0043】還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミドのような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元を使用する上記酸が液体である場合には、それらを溶媒として使用することもできる。さらにまた、接触還元を使用される好適な溶媒としては、上記溶媒、ならびにジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のようなその他の常用の溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。

【0044】この反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

#### 【0045】製造法3

目的化合物(Id)またはその塩は、化合物(Ic)またはその塩をヒドロキシ保護基の脱離に付すことによって製造することができる。化合物(Ic)および化合物(Id)の好適な塩としては化合物(I)で例示したものと同一ものを挙げることができる。

【0046】この反応は加水分解、還元等の常法により行われる。加水分解は塩基または酸(レイス酸も含む)の存在下で行うことが望ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属(例えばナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えばマグネシウム、カルシウム等)、これらの水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、トリアルキルアミン(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカン-7等の無機塩基または有機塩基を挙げることができる。

【0047】好適な酸としては、有機酸(例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等)および無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、塩化アンモニウム等)を挙げることができる。トリハロ酢酸(例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等)等のレイス酸を用いる脱離反応はカチオン捕捉剤(例えばアソール、フェノール等)の存在下に行うことが望ましい。

50

【0048】反応は通常、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール等）、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、これらの混合物のような溶媒中または反応に悪影響を及ぼさないその他のあらゆる溶媒中で行われる。液状塩基あるいは酸も溶媒として用いることができる。反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却ないし加温下で行われる。

【0049】脱離反応に用いることのできる還元法としては、化学還元および接触還元を挙げることができる。還元は化学的還元および接触還元を含む常法によって行 10 われる。

【0050】化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せである。

【0051】接触還元を使用される好適な触媒は、例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものである。

【0052】還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミドのよ 30 うな反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元を使用する上記酸が液体である場合には、それらを溶媒として使用することもできる。さらにまた、接触還元を使用される好適な溶媒としては、上記溶媒、ならびにジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のようなその他の常用の溶媒、またはそれらの混合物が挙げられる。この反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

【0053】原料化合物（I I）、（I I I）は、例え\*40

試験化合物 実施例No.	IC <sub>50</sub> (M)
2	5.7 × 10 <sup>-8</sup>

【0059】本発明化合物（I）を治療目的に使用する 50 には、各化合物を有効成分とし、経口または非経口投与あるいは外用（局所投与）に適した有機または無機の固形ないしは液状の賦形剤など、医薬として許容される担

\*ば後述の製造例で示される方法で製造することができる。

【0054】前記製造法で得られた化合物は、粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再析出などの慣用の方法で単離、精製することができる。化合物（I）およびその他の化合物には不斉炭素に基づく1個以上の立体異性体が存在する場合があるが、これらの異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲に含まれる。

【0055】目的化合物（I）および医薬として許容されるその塩は強力なACAT阻害活性を有するので、高コレステロール血症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症またはこれらが原因の疾患の予防および/または治療に有用である。

【0056】

【発明の効果】目的化合物（I）の有用性を示すために、化合物（I）のの代表的化合物の薬理試験データを以下に示す。

試験

Acyl-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害活性

【0057】方法

ACAT活性は、ジャーナル・オブ・リピッド・リサーチ (Journal of Lipid Research) 24巻、1127頁 (1983)に記載のHeiderらの方法で測定した。ACAT酵素は、2%濃度コレステロールを含む飼料を8週間にわたって給餌した雄性18週令の日本在来種白色ウサギの小腸粘膜ミクロソーム画分から調製した。化合物の阻害活性は、[<sup>14</sup>C]オレオイル-CoAと内因性コレステロールから生成する標識コレステロールエステルに量を次の方法で測定し算出した。すなわち [<sup>14</sup>C]オレオイル-CoA、ミクロソームおよび試験化合物を37℃で5分間インキュベートした。次いでクロロホルム-メタノール (2:1, v/v)を加えて反応を停止させた。クロロホルム-メタノール抽出物中のコレステロールエステル画分を薄層クロマトグラフィーで分離し、その放射能を計数した。

【0058】結果

【表1】

体を配合して製剤化することができる。これらの製剤には、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、座剤、液剤、ローション、懸濁液、乳剤、軟膏剤、ゲル剤その他が挙げられる。所望により、これらの製剤に助剤、安定化



剤、湿潤ないし乳化剤、緩衝剤、その他常用の添加剤を加えることができる。化合物(1)の投与量は患者の年齢および症状などによって異なるが、前記諸疾患に対する化合物(1)の有効投与量は一回平均約0.1mg, 1mg, 10mg, 50mg, 100mg, 250mg, 500mg, 1,000mgなどである。一般に患者一人当たり日量0.1mgないし約1,000mgを用いることができる。

## 【0060】

【実施例】以下、製造例および実施例にしたがってこの発明をさらに詳細に説明する。

## 【0061】製造例1

1-(4-クロロフェニル)-2-ピロールカルバルデヒド(800mg)とベンジルアミン(466mg)のメタノール(35ml)中混合物を室温で30分間攪拌する。この混合物にナトリウムシアノボロハイドライド(275mg)の酢酸(4ml)溶液を少しずつ室温で加え、混合物を室温で4.5時間攪拌する。メタノールを留去し、得られた残渣をクロロホルムで抽出する。抽出液を水と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付す。酢酸エチルとn-ヘキサン(1:6)の混液で溶出して、N-ベンジル[1-(4-クロロフェニル)ピロール-2-イル]メチルアミン(675mg)を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.70 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.25 (2H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.46 (9H, m)

MS: 295 ( $\text{M}^+ - 1$ )

## 【0062】製造例2

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(4-クロロフェニル)ピロール-2-イル]メチルアミン。

MS: 303 ( $\text{M}^+ - 1$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.26 (8H, bs), 1.35-1.50 (2H, m), 2.53 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, s), 6.23 (2H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.38-7.49 (4H, m) MS: 303 ( $\text{M}^+ - 1$ )

## 【0063】製造例3

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル- (1-フェニルピロール-2-イル)メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (2H, s), 3.73 (2H, s), 6.24 (2H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.18-7.45 (10H, m)

MS: 261 ( $\text{M}^+ - 1$ )

## 【0064】製造例4

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- (1-フェニルピロール-2-イル)メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.23 (8H, bs), 1.33-1.43 (2H, m), 2.50 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 6.20-6.23 (2H, m), 6.81 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.30-7.47 (5H, m)

MS: 269 ( $\text{M}^+ - 1$ )

## 【0065】製造例5

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル- [1-(4-メチルフェニル)ピロール-2-イル]メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.73 (2H, s), 6.22 (2H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.19-7.32 (9H, m)

MS: 275 ( $\text{M}^+ - 1$ )

## 【0066】製造例6

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(4-メチルフェニル)ピロール-2-イル]メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.25 (8H, bs), 1.32-1.43 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.50 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, s), 6.21 (2H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.33 (4H, m)

MS: 283 ( $\text{M}^+ - 1$ )

## 【0067】製造例7

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(2-クロロフェニル)ピロール-2-イル]メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.25 (8H, m), 1.29-1.40 (2H, m), 2.47 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, s), 6.21-6.29 (2H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=4, 2.5\text{Hz}$ ), 7.31-7.55 (4H, m)

MS: 303 ( $\text{M}^+ - 1$ )

## 【0068】製造例8

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(3-クロロフェニル)ピロール-2-イル]メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,

$J=7\text{ Hz}$ ), 1. 29 (8H, bs), 1. 47-1. 51 (2H, m), 2. 56 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3. 69 (2H, s), 6. 21-6. 26 (2H, m), 6. 80 (1H, dd,  $J=3$ , 2. 5 Hz), 7. 30-7. 41 (3H, m), 7. 61-7. 65 (1H, m)

MS: 303 ( $M^+ - 1$ )

【0069】製造例9

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1- (2-メチルフェニル) ピロール-2-イル] メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 89 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 23 (8H, s), 1. 29-1. 40 (2H, m), 2. 04 (3H, s), 2. 46 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3. 51 (2H, broad d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6. 18-6. 25 (2H, m), 6. 64 (1H, dd,  $J=4$ , 2. 5 Hz), 7. 23-7. 33 (4H, m)

MS: 283 ( $M^+ - 1$ )

【0070】製造例10

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1- (3-メトキシフェニル) ピロール-2-イル] メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 90 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 25 (8H, bs), 1. 33-1. 45 (2H, m), 2. 55 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3. 73 (2H, s), 3. 85 (3H, s), 6. 20-6. 24 (2H, m), 6. 83 (1H, t,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 6. 89-7. 11 (3H, m), 7. 34 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ )

【0071】製造例11

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル- [1- (3-メトキシフェニル) ピロール-2-イル] メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 75 (2H, s), 3. 78 (2H, s), 3. 82 (3H, s), 6. 24 (2H, d,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 6. 84 (1H, t,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 6. 87-7. 10 (3H, m), 7. 19-7. 36 (6H, m)

MS: 291 ( $M^+ - 1$ )

【0072】製造例12

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1- (4-メトキシフェニル) ピロール-2-イル] メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 89 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 26 (8H, bs), 1. 32-1. 45 (2H, m), 2. 50 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3. 68 (2H, s), 3. 88 (3H, s), 6. 19-6. 22 (2H, m), 6. 75 (1H, d,  $J=4$ , 2. 5 Hz), 6. 91-7. 38 (4

H, m)

MS: 299 ( $M^+ - 1$ )

【0073】製造例13

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル- [1- (4-メトキシフェニル) ピロール-2-イル] メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 70 (2H, s), 3. 72 (2H, s), 3. 87 (3H, s), 6. 22 (2H, d,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 6. 78 (1H, t,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 6. 90-7. 37 (9H, m)

MS: 291 ( $M^+ - 1$ )

【0074】製造例14

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1- (3-メチルフェニル) ピロール-2-イル] メチルアミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0. 88 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 25 (8H, bs), 1. 32-1. 45 (2H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 52 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3. 71 (2H, s), 6. 19-6. 24 (2H, m), 6. 79 (1H, t,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 7. 13-7. 37 (4H, m)

【0075】製造例15

2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (4. 0 g) と 3, 4-ジクロロアニリン (4. 9 g) の酢酸 (5 ml) 中混合物を5時間還流する。反応混合物を冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液と水で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付す。酢酸エチルとN-ヘキサン (1: 3 5) の混液で溶出して、1- (3, 4-ジクロロフェニル) ピロール (5. 71 g) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6. 38 (2H, t,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 7. 04 (2H, t,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 7. 21-7. 27 (1H, m), 7. 45-7. 51 (2H, m)

【0076】製造例16

1- (3, 4-ジクロロフェニル) ピロール (1. 4 g) のジメチルホルムアミド (12 ml) の攪拌溶液に、0℃でオキシ塩化リン (1. 32 g) を滴下し、混合物を室温で8時間攪拌する。混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液 (60 ml) に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶化して、1- (3, 4-ジクロロフェニル) -2-ピロールカルバルデヒド (1. 27 g) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6. 46 (1H, d,  $J=4$ , 2. 5 Hz), 7. 04-7. 08 (1H, m), 7. 16 (1H, dd,  $J=4$ , 2. 5 Hz)

17

z), 7.21-7.28 (1H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 9.58 (1H, s)

## 【0077】製造例17

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(3,4-ジクロロフェニル)ピロール-2-イル] メチルアミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, t, J=7Hz), 1.29 (8H, bs), 1.38-1.50 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7Hz), 3.66 (2H, s), 6.20-6.26 (2H, m), 6.79 (1H, t, J=2.5Hz), 7.39-7.53 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=2.5Hz)

## 【0078】製造例18

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル- [1-(3,4-ジクロロフェニル)ピロール-2-イル] メチルアミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.68 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.21-6.25 (2H, m), 6.80 (1H, t, J=2.5Hz), 7.24-7.48 (7H, m), 7.82 (1H, d, J=2.5Hz)

## 【0079】製造例19

製造例16と同様にして下記化合物を得る。

1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-ピロールカルバルデヒド。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.03 (6H, s), 6.37 (1H, dd, J=4, 2.5Hz), 6.98 (4H, AB, J=9.5, 9Hz), 7.02 (1H, t, J=2.5Hz), 7.14 (1H, d, J=4, 2.5Hz), 9.55 (1H, s)

## 【0080】製造例20

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピロール-2-イルメチル] アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.26 (8H, broad s), 1.33-1.44 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=7Hz), 3.01 (6H, s), 3.68 (2H, s), 6.24-6.30 (2H, m), 6.70-6.75 (3H, m), 7.20-7.27 (2H, m)

## 【0081】製造例21

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル- [1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピロール-2-イルメチル] アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.99 (6H, s), 3.69 (2H, s), 3.71 (2H, s), 6.20 (2H, d, J=2.5Hz), 6.68-6.77 (3H, m), 7.16-7.31 (7H, m)

18

m)

## 【0082】製造例22

製造例16と同様にして下記化合物を得る。

1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-ピロールカルバルデヒド。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.96 (1H, dd, J=4, 2.5Hz), 7.09-7.12 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.61 (4H, AB, J=9, 8Hz), 9.60 (1H, s)

## 【0083】製造例23

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-2-イルメチル] アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, t, J=7Hz), 1.27 (8H, broad s), 1.38-1.50 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7Hz), 3.70 (2H, s), 6.23-6.29 (2H, m), 6.84 (1H, t, J=2.5Hz), 7.70 (4H, s)

## 【0084】製造例24

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル- [1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-2-イルメチル] アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.71 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.25-6.29 (2H, m), 6.85 (1H, t, J=2.5Hz), 7.21-7.35 (5H, m), 7.67 (4H, s)

## 【0085】製造例25

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- (5-クロロ-1-フェニルピロール-2-イルメチル) アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.23 (8H, broad s), 1.30-1.38 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7Hz), 3.56 (2H, s), 6.11-6.15 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.43-7.51 (3H, m)

## 【0086】製造例26

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル- (5-クロロ-1-フェニルピロール-2-イルメチル) アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.57 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.12-6.17 (2H, m), 7.11-7.32 (7H, m), 7.40-7.50 (3H, m)

## 【0087】製造例27

1-(4-ヒドロキシフェニル)ピロール (2.5g)、ベンジルプロミド (4.0g) と炭酸カリウム

19

(4.35 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (25 ml) 中混合物を60℃で10時間攪拌する。冷却後、炭酸カリウムを濾去する。溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルムに溶解する。クロロホルム溶液を希塩酸と食塩水で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルから再結晶化して、1-(4-ベンジルオキシフェニル)ピロール (3.44 g) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.10 (2H, s), 6.32 (2H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.99-7.04 (4H, m), 7.27-7.47 (7H, m)

## 【0088】製造例28

製造例16と同様にして下記化合物を得る。

1-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ピロールカルバデヒド。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.13 (2H, s), 6.39 (1H, dd,  $J=4, 2.5\text{Hz}$ ), 7.00-7.09 (3H, m), 7.15 (1H, dd,  $J=4, 2\text{Hz}$ ), 7.24-7.49 (7H, m), 9.55 (1H, s)

## 【0089】製造例29

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-[1-(4-ベンジルオキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]アミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.23 (8H, broad s), 1.33-1.45 (2H, m), 2.50 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.17-6.25 (2H, m), 6.77 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.99-7.07 (2H, m), 7.24-7.48 (7H, m)

## 【0090】製造例30

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-[1-(4-ベンジルオキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]アミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (2H, s), 3.72 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.22 (2H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.95-7.04 (2H, m), 7.16-7.49 (12H, m)

## 【0091】製造例31

4-(ピロール-1-イル)安息香酸 (2.50 g) とベンジルアルコール (1.50 g) とトリエチルアミン (2.71 g) の塩化メチレン (30 ml) 中溶液に攪拌下でビス(2-オキソ-3-オキソゾリジニル)ホスフィニッククロリド (3.4 g) を室温に加え、混合物を室温で3日間攪拌する。反応混合物を希炭素水素ナトリウム水溶液と水で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去し、4-(ピロール-1-イル)安息香酸ベンジル (3.86 g) を得る。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.40 (2H, s), 6.40 (2H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.37-7.48 (7H, m), 8.10-8.18 (2H, m)

## 【0092】製造例32

製造例16と同様にして下記化合物を得る。

4-(2-ホルミルピロール-1-イル)ベンゾニトリル。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.49 (1H, d,  $J=4, 2.5\text{Hz}$ ), 7.09-7.12 (1H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4, 2.5\text{Hz}$ ), 7.63 (4H, AB,  $J=9, 8\text{Hz}$ ), 9.60 (1H, s)

## 【0093】製造例33

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

4-[2-(N-ヘプチル)アミノメチルピロール-1-イル]ベンゾニトリル。

IR (neat):  $2220\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28 (8H, broad s), 1.40-1.50 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, s), 6.25-6.30 (2H, m), 6.86 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.70-7.80 (4H, m)

## 【0094】製造例34

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

4-[2-(N-ベンジル)アミノメチルピロール-1-イル]ベンゾニトリル。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.70 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.26-6.30 (2H, m), 6.87 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.23-7.38 (5H, m), 7.65-7.75 (4H, m)

## 【0095】製造例35

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-[1-(4-ニトロフェニル)ピロール-2-イルメチル]アミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30 (8H, broad s), 1.38-1.50 (2H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, s), 6.28-6.32 (2H, m), 6.90 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.81-8.37 (4H, m) MS ( $m/z$ ): 314 ( $M^+ - 1$ )

## 【0096】製造例36

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-[1-(4-ニトロフェニル)ピロール-2-イルメチル]アミン。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.28-6.31 (2H, m)

H, m), 6.90 (1H, t, J=2.5 Hz), 7.25-7.36 (5H, m), 7.75-8.28 (4H, m)

#### 【0097】製造例37

製造例16と同様にして下記化合物を得る。

1-(4-フルオロフェニル)-2-ピロールカルバルデヒド。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.42 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 7.04-7.06 (1H, m), 7.10-7.38 (5H, m), 9.57 (1H, s)

#### 【0098】製造例38

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(4-フルオロフェニル)ピロール-2-イルメチル] アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.25 (8H, broad s), 1.35-1.45 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7 Hz), 3.65 (2H, s), 6.19-6.23 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 7.13 (2H, t, J=7 Hz), 7.45 (2H, dd, J=8, 6 Hz)

#### 【0099】製造例39

製造例16と同様にして下記化合物を得る。

1-(2-メトキシフェニル)-2-ピロールカルバルデヒド。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.79 (3H, s), 6.42 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 6.97-7.48 (6H, m), 9.46 (1H, s)

#### 【0100】製造例40

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(2-メトキシフェニル)ピロール-2-イルメチル] アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz), 1.21 (8H, broad s), 1.25-1.41 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7 Hz), 3.60 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.19-6.28 (2H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 6.99-7.06 (2H, m), 7.25-7.42 (2H, m)

#### 【0101】製造例41

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-シクロヘプチル- [1-(4-クロロフェニル)ピロール-2-イルメチル] アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.79 (12H, m), 2.60 (1H, broad sep, J=7 Hz), 3.64 (2H, s), 6.19-6.25 (2H, m), 6.77 (1H, t, J=2.5 Hz), 7.37-7.53 (4H, m)

#### 【0102】製造例42

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル- [1-(4-プロモフェニル)ピロール-2-イルメチル] アミン。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, t, J=7 Hz), 1.28 (8H, broad s), 1.34-1.50 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7 Hz), 3.66 (2H, s), 6.20-6.26 (2H, m), 6.77 (1H, t, J=2.5 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.52-7.60 (2H, m)

#### 【0103】製造例43

製造例16と同様にして下記化合物を得る。

4-(2-ホルミルピロール-1-イル)安息香酸ベンジル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.41 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 7.10-7.13 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 7.36-7.50 (7H, m), 8.15-8.22 (2H, m), 9.62 (1H, s)

#### 【0104】製造例44

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

4-[2-(N-ヘプチル)アミノメチルピロール-1-イル]安息香酸ベンジル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.25 (8H, broad s), 1.37-1.48 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=7 Hz), 3.70 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.25-6.27 (2H, m), 6.86 (1H, t, J=2.5 Hz), 7.36-7.50 (5H, m), 7.89 (4H, AB, J=9.5, 9.5 Hz)

#### 【0105】製造例45

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

4-[2-(N-ベンジル)アミノメチルピロール-1-イル]安息香酸ベンジル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.72 (2H, s), 3.76 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.25-6.29 (2H, m), 6.87 (1H, t, J=2.5 Hz), 7.17-7.30 (5H, m), 7.32-7.51 (5H, m), 7.87 (4H, AB, J=9.5, 9.5 Hz)

#### 【0106】実施例1

2, 4, 6-トリフルオロイソシアナト (395mg) のクロロホルム (7ml) 溶液に、N-ベンジル- [1-(4-クロロフェニル)ピロール-2-イル]メチルアミン (672mg) のクロロホルム (8ml) 溶液を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶化して、N

23

ーベンジルーN- [1- (4-クロロフェニル) ピロール-2-イルメチル] -N' - (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素 (953mg) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.34 (2H, s), 4.55 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.27-6.36 (2H, m), 6.68 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, dd,  $J=4, 2.5\text{Hz}$ ), 7.11-7.42 (9H, m)

MS: 470 ( $M^+ + 1$ )

mp: 159-161°C

#### 【0107】実施例2

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N- [1- (4-クロロフェニル) ピロール-2-イルメチル] -N-ヘプチル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.25 (8H, bs), 1.38-1.50 (2H, m), 3.08 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.53 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.26-6.33 (2H, m), 6.69 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, dd,  $J=4, 2.5\text{Hz}$ ), 7.34 (4H, AB,  $J=9, 8\text{Hz}$ )

MS: 478 ( $M^+ + 1$ )

#### 【0108】実施例3

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N- [1- (4-クロロフェニル) ピロール-2-イルメチル] -N-ヘプチル-N' - [(2, 6-ジメチルエチル) フェニル] 尿素。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.15 (12H, br, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.26 (8H, bs), 1.40-1.52 (2H, m), 2.43 (2H, sep,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.13 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.52 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.25-6.33 (2H, m), 6.80 (1H, dd,  $J=4, 2.5\text{Hz}$ ), 7.09-7.46 (7H, m)

MS: 508 ( $M^+ + 1$ )

mp: 154-156°C

#### 【0109】実施例4

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N (1-フェニルピロール-2-イルメチル) -N' - (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.29 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.27-6.35 (2H, m), 6.68 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=3, 2.5\text{Hz}$ ), 7.11-7.50 (10H, m)

MS: 436 ( $M^+ + 1$ )

24

mp: 149-151°C

#### 【0110】実施例5

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N- (1-フェニルピロール-2-イルメチル) -N' - (トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.22 (8H, bs), 1.37-1.48 (2H, m), 3.06 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.28-6.35 (2H, m), 6.69 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=3, 2.5\text{Hz}$ ), 7.28-7.50 (5H, m)

MS: 443 ( $M^+$ )

#### 【0111】実施例6

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N- [1- (4-メチルフェニル) ピロール-2-イルメチル] -N' - (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.49 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.25-6.33 (2H, m), 6.68 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.12-7.32 (9H, m)

MS: 450 ( $M^+ + 1$ )

mp: 162-163.5°C

#### 【0112】実施例7

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N- [1- (4-メチルフェニル) ピロール-2-イルメチル] -N' - (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.22 (8H, bs), 1.37-1.51 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.17 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.23-6.33 (2H, m), 6.68 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.16-7.23 (4H, m)

MS: 457 ( $M^+$ )

#### 【0113】実施例8

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N- [1- (2-クロロフェニル) ピロール-2-イルメチル] -N-ヘプチル-N' - (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.25 (8H, s), 3.01 (1H, broad t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.36 (1H, broad d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.95 (1H, s), 6.29-6.35 (2H, m), 6.67 (2

25

H, t, J=8 Hz), 6.74 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.48-7.57 (1H, m)

MS: 478 (M<sup>+</sup> + 1)

mp: 80.5-83.5°C

#### 【0114】実施例9

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(2-クロロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,6ジメチルエチルフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, J=7 Hz), 1.15 (12H, br, d, J=7 Hz), 1.26 (8H, bs), 1.40-1.54 (2H, m), 2.94 (2H, broad qul, J=7 Hz), 4.36 (2H, broad d, J=7 Hz), 5.93 (1H, s), 6.29-6.35 (2H, m), 6.75 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 7.08-7.24 (3H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.50-7.58 (1H, m)

MS: 508 (M<sup>+</sup> + 1)

mp: 117-119°C

#### 【0115】実施例10

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(3-クロロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, J=7 Hz), 1.25 (8H, bs), 1.40-1.52 (2H, m), 3.10 (2H, t, J=7 Hz), 4.54 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.26-6.34 (2H, m), 6.70 (2H, t, J=8 Hz), 6.84 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 7.19-7.40 (4H, m)

MS: 478 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 【0116】実施例11

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(3-クロロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,6-ジメチルエチルフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.15 (12H, broad d, J=7 Hz), 1.26 (8H, bs), 1.40-1.53 (2H, m), 2.94 (2H, sep, J=7 Hz), 3.13 (2H, t, J=7 Hz), 4.55 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.27-6.35 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 7.09-7.40 (7H, m)

MS: 508 (M<sup>+</sup> - 1)

mp: 127.5-129°C

26

#### 【0117】実施例12

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N-[1-(2-メチルフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.21 (8H, bs), 1.36-1.49 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, broad d, J=7 Hz), 4.29 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.28-6.35 (2H, m), 6.68 (2H, t, J=8 Hz), 6.73 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 7.19-7.35 (4H, m)

MS: 457 (M<sup>+</sup>)

#### 【0118】実施例13

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N-[1-(3-メチルフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.25 (8H, bs), 1.40-1.52 (2H, m), 3.10 (2H, t, J=7 Hz), 3.85 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.26-6.34 (2H, m), 6.69 (2H, t, J=8 Hz), 6.82-6.96 (4H, m), 7.37 (1H, t, J=8 Hz)

#### 【0119】実施例14

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N-[1-(3-メトキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.80 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.27-6.35 (2H, m), 6.69 (2H, t, J=8 Hz), 6.79-6.96 (4H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27-7.49 (4H, m)

#### 【0120】実施例15

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N-[1-(4-メトキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, J=7 Hz), 1.24 (8H, bs), 1.38-1.52 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=7 Hz), 3.84 (3H, s), 4.47 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.23-6.32 (2H, m), 6.69 (2H, t, J=8 Hz), 6.81 (1H, dd, J=4, 2.5 Hz), 6.93-7.

27

25 (4H, m)

MS: 473 (M<sup>+</sup>)

## 【0121】実施例16

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N-[1-(4-メトキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.84 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.46 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.24-6.31 (2H, m), 6.67 (2H, t, J=8Hz), 6.82 (1H, dd, J=4, 2.5Hz), 6.91-7.36 (9H, m)MS: 466 (M<sup>+</sup>+1)

mp: 122.5-124.5°C

## 【0122】実施例17

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N-[1-(3-メトキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.23 (8H, bs), 1.38-1.51 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=7.5Hz), 4.50 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.25-6.33 (2H, m), 6.69 (2H, t, J=8Hz), 6.75 (1H, dd, J=4, 2.5Hz), 7.07-7.38 (4H, m)MS: 457 (M<sup>+</sup>)

## 【0123】実施例18

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(3,4-ジクロロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.25 (8H, bs), 1.40-1.52 (2H, m), 3.12 (2H, t, J=7Hz), 4.57 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.26-6.33 (2H, m), 6.70 (2H, t, J=8Hz), 6.81 (1H, t, J=2.5Hz), 7.18 (1H, dd, J=8, 2.5Hz), 7.42 (1H, d, J=2.5Hz), 7.52 (1H, d, J=8Hz)

## 【0124】実施例19

N-ベンジル-N-[1-(3,4-ジクロロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.39 (2H, s), 4.60 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.27-6.35 (2H, m), 6.69 (2H,

28

t, J=8Hz), 6.81 (1H, t, J=2.5Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.27-7.36 (4H, m), 7.50 (1H, d, J=8Hz)

mp: 119-121°C

## 【0125】実施例20

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.25 (8H, broad s), 1.39-1.52 (2H, m), 3.00 (6H, s), 3.04 (2H, t, J=7Hz), 4.46 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.21-6.30 (2H, m), 6.68 (2H, t, J=8Hz), 6.81 (1H, t, J=2.5Hz), 6.95 (4H, AB, J=9.5, 9Hz)

## 【0126】実施例21

20 実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N-[1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.98 (6H, s), 4.29 (2H, s), 4.42 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.22-6.30 (2H, m), 6.62-6.72 (4H, m), 6.83 (1H, t, J=2.5Hz), 7.09-7.36 (7H, m)

30 mp: 171.5-173.5°C

## 【0127】実施例22

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.23 (8H, broad s), 1.39-1.50 (2H, m), 3.07 (2H, t, J=7Hz), 4.61 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.28-6.37 (2H, m), 6.69 (2H, t, J=7Hz), 6.85-6.88 (1H, m), 7.40-7.73 (4H, m)

mp: 74-76°C

## 【0128】実施例23

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.36 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.74 (1H, s),



29

6. 30-6. 38 (2H, m), 6. 68 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 89 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7. 08-7. 15 (2H, m), 7. 27-7. 34 (3H, m), 7. 36-7. 71 (4H, m)

mp: 159. 5-162°C

#### 【0129】実施例24

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-(5-クロロ-1-フェニルピロール-2-イルメチル)-N-ヘプチル-N'- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1. 23 (8H, broad s), 1. 38-1. 50 (2H, m), 2. 99 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 35 (2H, s), 5. 80 (1H, s), 6. 18 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6. 26 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6. 69 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 24-7. 29 (2H, m), 7. 44-7. 50 (3H, m)

#### 【0130】実施例25

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N-(5-クロロ-1-フェニルピロール-2-イルメチル)-N'- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4. 20 (2H, s), 4. 34 (2H, s), 5. 88 (1H, s), 6. 19 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6. 27 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 6. 69 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 10-7. 15 (2H, m), 7. 20-7. 33 (5H, m), 7. 47-7. 50 (3H, m)

#### 【0131】実施例26

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(4-ベンジルオキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

【0132】 $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1. 26 (8H, broad s), 1. 38-1. 51 (2H, m), 3. 06 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 48 (2H, s), 5. 10 (2H, s), 5. 87 (1H, s), 6. 22-6. 30 (2H, m), 6. 67 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 80 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7. 14 (4H, AB,  $J=9.5, 9\text{Hz}$ ), 7. 34-7. 47 (5H, m)

#### 【0133】実施例27

N-[1-(4-ベンジルオキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素 (550mg) の酢酸エチル (15ml) 溶液に、20%水酸化パラジウム-炭

30

素上で室温で8時間水素添加し、20%水酸化パラジウム-炭素を濾去し、酢酸エチルで洗浄する。濾液と洗液を合わせ、減圧下で濃縮し、得られた油状物を、シリカゲルを使用するフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとn-ヘキサン混液 (1:4) で溶出して、N-ヘプチル-N-[1-(4-ヒドロキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素 (406mg) 得る。  
 $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1. 23 (8H, broad s), 1. 38-1. 50 (2H, m), 3. 01 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 50 (2H, s), 5. 92 (1H, s), 6. 16 (1H, s), 6. 21-6. 30 (2H, m), 6. 67 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 77-6. 83 (3H, m), 7. 06-7. 15 (2H, m)

#### 【0134】実施例28

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N-[1-(4-ベンジルオキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4. 25 (2H, s), 4. 46 (2H, s), 5. 09 (2H, s), 5. 94 (1H, s), 6. 23-6. 30 (2H, m), 6. 67 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 82 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6. 98-7. 22 (6H, m), 7. 27-7. 47 (8H, m)

mp: 117-119°C

#### 【0135】実施例29

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(4-シアノフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1. 25 (8H, broad s), 1. 38-1. 50 (2H, m), 3. 06 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4. 64 (2H, s), 5. 62 (1H, s), 6. 30-6. 37 (2H, m), 6. 72 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6. 87 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7. 59 (4H, AB,  $J=9, 8\text{Hz}$ )

mp: 113. 5-116. 5°C

#### 【0136】実施例30

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N-[1-(4-シアノフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) 尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4. 35 (2H, s), 4. 69 (2H, s), 5. 69 (1H, s), 6. 30-6. 47 (2H, m), 6. 69 (2H,

31

t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6. 87 (1H, dd,  $J=4$ , 2. 5Hz), 7. 10-7. 15 (2H, m), 7. 27-7. 37 (3H, m), 7. 56 (4H, AB,  $J=9$ , 8Hz)

mp: 169-170°C

### 【0137】実施例31

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N-[1-(4-ニトロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 89 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 27 (8H, broad s), 1. 40-1. 53 (2H, m), 3. 09 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 4. 69 (2H, s), 5. 59 (1H, s), 6. 32-6. 38 (2H, m), 6. 70 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6. 90 (1H, t,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 7. 45-8. 35 (4H, m)

mp: 138. 5-140. 5°C

### 【0138】実施例32

N-ヘプチル-N-[1-(4-ニトロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素 (794mg) のメタノール (10ml) とテトラヒドロフラン (10ml) 中溶液を10%パラジウム-炭素上3kg/cm<sup>2</sup>の圧力で、室温で9時間水素添加する。10%パラジウム-炭素を濾去し、メタノールで洗浄する。濾液と洗液を合わせ、減圧下に濃縮し、得られた油状物を、シリカゲルを使用するフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとn-ヘキサンの混液 (1:1) で溶出して、N-[1-(4-アミノフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素 (704mg) を得る。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 88 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 24 (8H, broad s), 1. 40-1. 50 (2H, m), 3. 09 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3. 29 (2H, s), 4. 45 (2H, s), 5. 90 (1H, s), 6. 20-6. 30 (2H, m), 6. 63-6. 80 (5H, m), 7. 04-7. 10 (2H, m)

### 【0139】実施例33

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ベンジル-N-[1-(4-ニトロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4. 36 (2H, s), 4. 73 (2H, s), 5. 67 (1H, s), 6. 33-6. 39 (2H, m), 6. 68 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6. 90 (1H, t,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 7. 10-7. 17 (2H, m), 7. 27-7. 35 (3H, m), 7. 47-8. 33 (4H,

32

m)

mp: 179-182°C

### 【0140】実施例34

実施例32と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(4-アミノフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ベンジル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3. 79 (2H, s), 4. 31 (2H, s), 4. 44 (2H, s), 5. 99 (1H, s), 6. 21-6. 30 (2H, m), 6. 60-6. 73 (4H, m), 6. 80 (1H, dd,  $J=4$ , 2. 5Hz), 7. 00-7. 18 (4H, m), 7. 24-7. 37 (3H, m)

### 【0141】実施例35

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(4-フルオロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 88 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 23 (8H, broad s), 1. 40-1. 50 (2H, m), 3. 06 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 4. 50 (2H, s), 5. 79 (1H, s), 6. 26-6. 33 (2H, m), 6. 69 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6. 81 (1H, d,  $J=3. 5\text{ Hz}$ ), 7. 11-7. 30 (4H, m)

mp: 64-66°C

### 【0142】実施例36

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-ヘプチル-N-[1-(2-メトキシフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 87 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1. 23 (8H, broad s), 1. 41-1. 52 (2H, m), 3. 10 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3. 74 (3H, s), 4. 33 (2H, s), 6. 05 (1H, s), 6. 29-6. 31 (2H, m), 6. 68 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6. 73-6. 76 (1H, m), 7. 01-7. 06 (2H, m), 7. 25-7. 43 (2H,

40 m)

### 【0143】実施例37

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(4-クロロフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-シクロヘプチル-N'-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)尿素

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 40-1. 69 (10H, m), 1. 76-1. 90 (2H, m), 4. 08-4. 20 (1H, m), 4. 37 (2H, s), 5. 92 (1H, s), 6. 29-6. 39 (2H, m), 6. 69 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6. 8

33

1 (1H, dd,  $J=3$ , 2.5 Hz), 7.23-7.50 (4H, m)

## 【0144】実施例38

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

N-[1-(4-プロモフェニル)ピロール-2-イルメチル]-N-ヘプチル-N'-(2,4,6-トリフルオロフェニル)尿素

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.25 (8H, broad s), 1.40-1.50 (2H, m), 3.07 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 4.53 (2H, s), 5.76 (1H, s), 6.26-6.33 (2H, m), 6.69 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.80-6.83 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.54-7.60 (2H, m)

## 【0145】実施例39

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

4-{2-[1-ヘプチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-ウレイドメチル]ピロール-1-イル}安息香酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.25 (8H, broad s),

34

1.39-1.50 (2H, m), 3.09 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 4.60 (2H, s), 5.40 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.29-6.36 (2H, m), 6.64 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, t,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.34-7.50 (7H, m), 8.12-8.19 (2H, m)

mp: 75-77°C

## 【0146】実施例40

10 実施例1と同様にして下記化合物を得る。

4-{2-[1-ベンジル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレイドメチル]ピロール-1-イル}安息香酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.34 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.40 (2H, s), 5.77 (1H, s), 6.28-6.37 (2H, m), 6.63 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, t,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.09-7.16 (2H, m), 7.29-7.49 (10H, m), 20 8.10-8.17 (2H, m)

mp: 152.5-155°C